

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4234903号
(P4234903)

(45) 発行日 平成21年3月4日(2009.3.4)

(24) 登録日 平成20年12月19日(2008.12.19)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 C 45/58 (2006.01)	C O 7 C 45/58
C O 7 C 47/02 (2006.01)	C O 7 C 47/02
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 13 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2000-502008 (P2000-502008)	(73) 特許権者	500018125
(86) (22) 出願日	平成10年6月24日 (1998.6.24)		ザ・ニュートラススイート・カンパニー
(65) 公表番号	特表2001-509497 (P2001-509497A)		アメリカ合衆国、イリノイ・60654-
(43) 公表日	平成13年7月24日 (2001.7.24)		1001、シカゴ、マーチャンダイズ・マ
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/013073		ート、スウィート・900、ワールド・ト
(87) 国際公開番号	W01999/002478		レイド・センター・200
(87) 国際公開日	平成11年1月21日 (1999.1.21)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成17年5月30日 (2005.5.30)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	08/893,562	(74) 代理人	100105393
(32) 優先日	平成9年7月11日 (1997.7.11)		弁理士 伏見 直哉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100111741
			弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの調製方法であって、当該3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの生成に有効な温度および圧力においてシリカゲルの存在下で気化させた3, 3-ジメチルー1, 2-エポキシブタンを異性化する段階を含む方法。

【請求項 2】

前記シリカゲルがグレード60シリカゲルである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記シリカゲルが70～230の範囲のメッシュサイズを有する、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記異性化段階が200℃～400℃の温度で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記異性化段階が500psi～850psiの圧力下で行われる、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記異性化段階が2～72時間かけて行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの調製方法であって、

(a) ジメチルブテンを酸化して3, 3-ジメチルー1, 2-エポキシブタンを生成す

る段階と、

(b) 当該 3, 3-ジメチルブチルアルデヒドを生成するために効果的な温度および圧力においてシリカゲルの存在下で、前記 3, 3-ジメチル-1, 2-エポキシブタンを気化させて異性化する段階、
とを含む方法。

【請求項 8】

前記酸化段階が酸素、過氧化物、ジメチルジオキシラン、NaOCl または過酸の存在下で行われる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記異性化段階が 200℃～400℃ の温度で行われる、請求項 7 に記載の方法。

10

【請求項 10】

前記異性化段階が 500 psi～850 psi の圧力下で行われる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記異性化段階が 2～72 時間かけて行われる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記酸化段階が -5℃～0℃ の温度で始められ、22℃～25℃ の範囲の温度で行われる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

前記酸化段階が 24 時間かけて行われる、請求項 12 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、シリカゲルの存在下で気化させた 1, 2-エポキシ-3, 3-ジメチルブタンの位置選択的異性化による高度に経済的な方法での 3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの調製方法に関する。また本発明は、3, 3-ジメチルブテンをジメチルジオキシランで酸化することによる 1, 2-エポキシ-3, 3-ジメチルブタンの調製方法にも関する。

【0002】

(背景技術)

エポキシドのカルボニル化合物への転位は以前から知られている。例えば、Smith, J. G. Synthesis, 629 (1984)、を参照にされたい。例えば、ジメチルエーテル中での過塩素酸リチウム (LPDE) を使用した位置特異的な方法により、エポキシドのアルデヒドへの転化が行われてきた。Sudha, R. ら、J. Org. Chem. 61, 1877 (1996)。しかし、この引用文献は、1, 2-エポキシヘキサンなどの非環式末端オレフィンエポキシドは LPDE 媒体中で反応しなかったことを開示している。

30

【0003】

さらに別の例は、Lemini, C. ら、Synth. Commun. 25, 2695 (1995) であり、これは非常に温和な条件でシリカゲルを溶液状試薬として用いたアリール置換オキシランおよび 2-アリール、2-メチル二置換オキシランのアルデヒドへの転位について報告している。米国特許第 2, 660, 609 号は、流動形態のシリカゲルまたはフロー土を用いた気相中でのエチレンオキシド、1, 2-プロピレンオキシド、または 1, 2-ブチレンオキシドなどのアルキレンオキシド類のアルデヒドへの異性化に関するものである。しかし、これらの引用文献は、シリカゲルを用いた 3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの位置特異的異性化については開示も示唆もしていない。

40

【0004】

さらに、後者の引用文献は、シリカを用いた 1, 2-エポキシアルカン類の異性化でアルデヒド類とともにケトン類およびアルコール類が生成することも記載している。試薬、反応条件、および置換基次第で、転位によって異なる生成物 (アルデヒド類、ケトン類、またはアルコール類) が得られる (エポキシド類のアルデヒド類への異性化の概要: J. G

50

. , Synthesis 1984, 637; Rickborn, B. による、Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost, I. Fleming および G. Pattenden 編著, Pergamon, Oxford, 1991, 第3巻, 733~775 ページ)。従って、*t*-ブチル基の挙動は、直鎖アルカン類または他の分岐鎖アルカン類の挙動からは予測できない。例えば、1, 2-エポキシアルカン類 (House, H., J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 5083; R がアルキル基の場合) の三フッ化ホウ素エーテラートを用いた転位はアルデヒドのみが得られケトンには得られないが、R が *t*-ブチル基の場合は生成物の混合物または出発物質が回収される (未発表の結果)。LiBr-塩基性アルミナを使用するとケトンのピナコロンのみが生成する (未発表の結果)。LiBr-HMPA を用いた 1, 2-エポキシアルカン類の転位におけるアルキル基の影響も、Rickborn および Gerkin (Rickborn, B. および Gerkin, R. M., J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 1693) により確認されている。このように、*n*-アルキルまたはある種の分岐鎖アルキル基に有効な条件が、*t*-ブチル基に有効であるとは必ずしも言えない。

【0005】

3, 3-ジメチルブチルアルデヒドは、米国特許第 5, 480, 668 号および米国特許第 5, 510, 508 号に開示される甘味料の N-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンの調製に有用な中間体である。従って、経済的で特異的なこの中間体の調製方法が強く望まれている。

【0006】

(発明の開示)

本発明は、気化させた 3, 3-ジメチル-1, 2-エポキシブタンをシリカゲルの存在下で異性化する段階を含む 3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの調製方法に関する。また本発明は、異性化の段階の前に 3, 3-ジメチルブテンを酸化して 3, 3-ジメチル-1, 2-エポキシブタンを生成する段階をさらに含む上記方法にも関する。本発明のさらに別の実施形態は、ジメチルジオキシランを用いて 3, 3-ジメチルブテンを処理することによって 3, 3-ジメチル-1, 2-エポキシブタンを調製する方法に関する。

【0007】

本発明の方法により再現性があり高度に経済的な方法で 3, 3-ジメチルブチルアルデヒドを調製することができ、そのためアスパルテムから誘導される甘味料の調製にアルデヒドを使用することが工業的に実用可能となる。

【0008】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明の方法は、シリカゲルを使用して気化させた 3, 3-ジメチル-1, 2-エポキシブタンを位置特異的に異性化して 3, 3-ジメチルブチルアルデヒドを生成する手段を提供する。

【0009】

シリカゲルの例としては、アルドリッチ・ケミカル社 (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin) より入手可能な、Merck シリカゲル、グレード (grade) 60、グレード 7754、グレード 10180、およびグレード 10184 が挙げられる。通常、これらのシリカゲルは約 70~約 230 のメッシュサイズを有する。

【0010】

3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの調製には、3, 3-ジメチル-1, 2-エポキシブタンとシリカゲルをある時間混合して、十分な圧力および温度において気相中で 3, 3-ジメチルブチルアルデヒドを生成することが含まれる。一般に、反応温度は約 200°C~約 400°C の間であり、反応圧は、反応器のヘッドスペースにより変化するが、通常加圧され、例えば約 500~850 psi、好ましくは約 650~750 psi である。反応時間は、通常は約 2~約 72 時間の間である。

【0011】

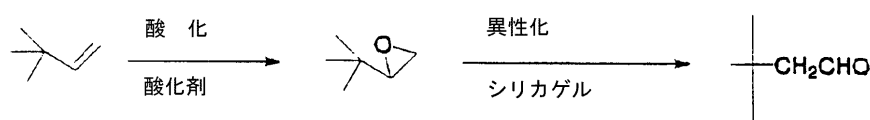
通常、反応は1, 2-エポキシ-3, 3-ジメチルブタンとシリカゲルを反応器中で混合することで行われる。有用な反応器は、通常の当業者には公知であり、生成物の必要性に応じて大きさを変更することができる。一般に、シリカゲルの3, 3-ジメチル-1, 2-エポキシブタンに対する重量比は、約10:1～約1:1の範囲内、好ましくは約5:1～約3:1の範囲内である。通常、反応混合物には、アルゴンなどの不活性ガスが流され、続いて所望の温度および圧力まで加熱および攪拌を行い1, 2-エポキシ-3, 3-ジメチルブタンを気化させる。

【0012】

本発明の好ましい実施形態では、本発明の方法は、異性化段階の前にジメチルブテンを酸化することによって3, 3-ジメチル-1, 2-エポキシブタンを調製する段階を含む。この2段階合成を、以下に図示する。

【0013】

【化1】



酸化段階は、通常は3, 3-ジメチルブテンを酸化剤にさらすことで行われる。好ましい酸化剤としては、ジメチルジオキシラン、酸素、過酸化物、NaOCl、および過酸が挙げられる。過酸の例としては、制限するものではないが、過安息香酸、メタクロ安息香酸、モノペルオキシフタル酸、トリフルオロ過酢酸、モノペルオキシフタル酸マグネシウム、過酢酸が挙げられる。他の酸化試薬としては、例えば、過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシド、および過酸化ジベンゾイルなどの過酸化物が挙げられる。特に好ましい酸化剤はジメチルジオキシランである。

【0014】

一般に酸化剤は、ジメチルブテンのモル重量に対して約1.0～約1.05%の量の量加えられる。通常、酸化段階は約-5℃～約0℃の間の温度で大気圧において開始し、約22～25℃で約24時間の反応時間で行われる。

【0015】

本発明のさらに別の実施形態は、ジメチルジオキシランを用いた3, 3-ジメチルブテンの酸化を経て3, 3-ジメチル-1, 2-エポキシブタンを生成する方法を含む。好ましくは、ジメチルジオキシランを用いた3, 3-ジメチルブテンの酸化は、アセトンとオキソン(Oxone) (ペルオキシモノ硫酸カリウム、E. I. Du Pont de Nemours & Company, Wilmington, Delaware、より入手可能)の反応によりその場でジメチルジオキシランを生成して行うことができる。このような場合、一般にオキソンとアセトンは、約1:5～約1:9のモル比で混ぜられ、3, 3-ジメチルブテンと混合される。

【0016】

以下の実施例は、本発明のある好ましい実施形態を説明することを意図しており、本発明の限定を意味するものではない。

【0017】

実施例1

1, 2-エポキシ-3, 3-ジメチルブタンの合成

【0018】

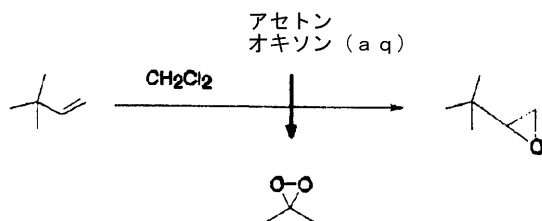
【化2】

10

20

30

40



モノ過硫酸カリウム（オキソン、4.08 g、16.1 mmol）とEDTA（約200 mg）を蒸留水（100 ml）に溶解した溶液を、0.60 MのKH₂PO₄/Na₂HPO₄緩衝溶液（200 ml、pH 7.5）と、CH₂Cl₂（300 ml）と、アセトン（8.3 ml、0.113 mol）と、相間移動触媒として使用した18-クラウン-6（1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサオキサシクロオクタデカン）（2.5 g、9.46 mmol）と、3, 3-ジメチルブテン（1.29 ml、0.84 g、10 mmol）との2相系に加えた。加える前には、全溶液を0℃に維持し、得られた混合物は0℃で1時間攪拌した後、室温まで温め、さらに22時間攪拌した。この後で、反応混合物を分液漏斗に移し、有機層を分離させた。水相をCH₂Cl₂（各150 ml）で3回抽出した。CH₂Cl₂溶液を合わせたものを、MgSO₄を用いて乾燥し、ろ過し、蒸留によって少量（50～65 ml）になるまで濃縮し、ガスクロマトグラフィー（GC）で分析と定量を行った。収率75～77.1%（751.5～772.7 mg、7.50～7.71 mmol）。¹H-NMR（CDCl₃）：0.86（9H, t-Bu）、2.55（2H, CH₂）、2.66（1H, CH）；¹³C-NMR（CDCl₃）：24.7、29.7、43.2、59.2。

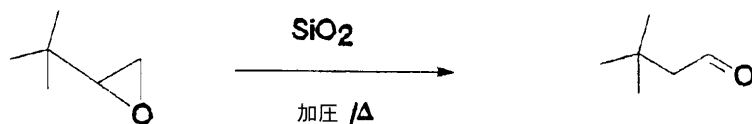
【0019】

実施例2

シリカゲルを触媒として使用するエポキシドの転位。

【0020】

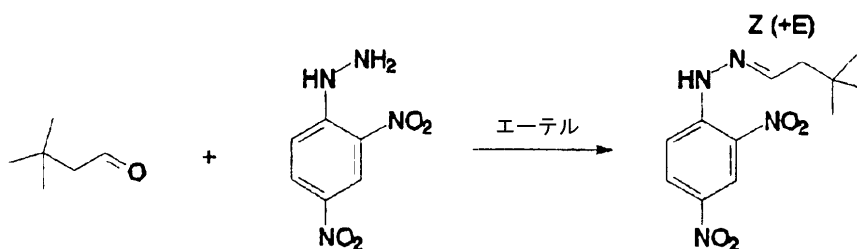
【化3】



冷却したパー反応器（Parr Reactor）に1, 2-エポキシ-3, 3-ジメチルブタン（10 g；99.8 mmol）を投入した。この反応器をドライアイス浴上に置いて、シリカゲル40 gをゆっくりと加えた。反応器を閉じて、アルゴンを流して50 psiにする操作を2回行った。次に注意深く攪拌と加熱を行った。温度が上昇するにつれて、反応器内の圧力も上昇した。最大圧力は735 psiになると計算され、最適温度は200～400℃の間となった。300～310℃の温度で、圧力は700～710 psiに達し、反応器をこの反応条件で残りの反応時間の間維持した。1日間および3日間の異なる反応時間で実験を行った。転化率はGCで分析した。分析を行うときは、所望の時間において攪拌を停止して、圧力が10～50 psiになるまで反応器をドライアイス上に置いた。ガスバルブを開けて常圧に戻した（この気体中からは3, 3-ジメチルブチアルデヒドは検出されなかった）。一部のシリカを取り出して、メタノール中に懸濁し、そのメタノール抽出液をGCで分析した。1日後、この条件では71%の転化率が得られた。反応時間を1日間の代わりに3日間まで延長すると、転位の転化率は平均94%（84.4%、91.5%、100%、100%）まで上昇した。

【0021】

【化4】



3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの生成は、これを2, 4-ジニトロフェニルヒドラジン誘導体に転化することでさらに確認した。融点および核磁気共鳴 (NMR) 分光分析結果は、文献 (Puterbaugh, W. H. および Newman, M. S., J. Am. Chem. Soc. 79, 3469 (1957)) に記載の結果と適合した。

10

【0022】

本発明の他の変形または修正は、当業者であれば明らかであろう。本発明は特許請求の範囲の記載内容以外に限定されるべきものではない。

フロントページの続き

- (72)発明者 プラカツシュ, インドラ
アメリカ合衆国、イリノイ・60195、ホフマン・エステーツ、サンフラワー・レイン・473
1
- (72)発明者 シヤポー, マリークリステイヌ
アメリカ合衆国、イリノイ・60657、シカゴ、ノース・ラシーン・3539、アパートメント
・ナンバー・2

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 特開昭63-060948 (JP, A)
特開昭62-012736 (JP, A)
特開昭59-144727 (JP, A)
特開昭59-046238 (JP, A)
特開平09-118672 (JP, A)
特開平09-040599 (JP, A)
特開平06-306066 (JP, A)
特表2001-511157 (JP, A)
米国特許第02660609 (US, A)
KEHAYOVA, D. et al., Oxidation Communications, 1996年, Vol.19, No.2, p.235-241
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 45/58
C07C 47/02
C07B 61/00